

Национальный институт рака, Киев

ВЛИЯНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ГЕМОТРАНСФУЗИЙ НА НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ



И.Б. Щепотин, Е.А. Колесник,
А.В. Лукашенко, Д.Э. Махмудов,
В.В. Приймак, А.П. Безносенко,
С.В. Ушаков

Адрес:

Колесник Елена Александровна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: +38 (044) 259-01-70
Факс: +38 (044) 259-01-76
E-mail: eakolesnik@ukr.net

Ключевые слова: рак ободочной кишки, периоперационные гемотрансфузии, анемия.

Влияние сопутствующей анемии и проводимых периоперационных гемотрансфузий на непосредственные результаты хирургического лечения большого раком ободочной кишки (РОК) остается актуальным и дискуссионным вопросом. Целью исследования было изучение влияния сопутствующей анемии и выполнения периоперационных гемотрансфузий на непосредственные результаты хирургического лечения РОК. В исследование включены пациенты с анемией средней и тяжелой степени, которым проводили хирургическое лечение РОК. Пациентам основной группы было проведено лечение по программе быстрого восстановления, предусматривающей отказ от выполнения периоперационных гемотрансфузий. Пациентам контрольной группы по тем же показаниям проводилась инфузия препаратов крови. Изучены степень тяжести анемии, трансфузионный статус и их влияние на непосредственные результаты лечения. В исследование включены 280 пациентов; 159 — с анемией средней и тяжелой степени, из них 73 вошли в исследуемую группу, 86 — в контрольную. Значимых межгрупповых различий в зависимости от возраста, пола, индекса массы тела, локализации опухоли, стадии заболевания и объема выполненных операций не наблюдалось. В основной группе у 49 (67%) пациентов возникла анемия средней степени, 24 (33%) — тяжелой. В контрольной группе — у 52 (61%) и 34 (39%) соответственно ($p=0,236$ и $p=0,172$). Периоперационные гемотрансфузии были выполнены 50 (59%) пациентам основной группы ($p<0,01$). Послеоперационных осложнений было достоверно больше в контрольной группе, чем основной, — 17 (21%) и 8 (10%) соответственно ($p<0,05$). Послеоперационная летальность также оказалась выше в контрольной группе — 4,7 и 0% соответственно ($p<0,05$). Относительный риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с анемией тяжелой степени оказался незначительным в обеих группах — 0,43 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,125–2,9; $p=0,812$) в основной группе и 0,96 (95% ДИ 1,66–2,86; $p=0,113$) в контрольной. Проведение периоперационных гемотрансфузий оказалось неблагоприятным прогностическим фактором: среди пациентов, которым они были выполнены, у 37 (43%) развились послеоперационные осложнения ($p<0,05$). Относительный риск при 95% ДИ составил 1,42 (1,03–2,01). Таким образом, сопутствующая анемия средней и тяжелой степени у пациентов, которым показано хирургическое лечение РОК, выступила незначительным фактором развития послеоперационных осложнений, в то время как проведение периоперационных гемотрансфузий достоверно оказывает влияние на развитие послеоперационных осложнений и повышение уровня послеоперационной летальности.

ВСТУПЛЕНИЕ

Рак ободочной кишки (РОК) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности взрослого населения как в Украине, так и во всем мире. ВОЗ ежегодно регистрирует более 940 тыс. новых случаев и до 500 тыс. смертей от колоректального рака (WHO, 2012).

По данным Национального онкологического регистра, в 2012 г. в Украине выявлено 10 222 новых случая заболевания, у 47% пациентов диагностирована III–IV стадия, а 37% больных не прожили и года с момента установления диагноза [1].

По мнению большинства авторов, манифестация колоректального рака в первую очередь проявляется симпто-

мами хронического кишечного кровотечения либо постгеморрагической железодефицитной анемии, которые присутствуют в 57–70% впервые выявленных случаев РОК [2]. Среди пациентов в возрасте старше 50–60 лет, впервые обращающихся за медицинской помощью, «анемия неясного генеза» зачастую является единственным симптомом, заставляющим прежде всего исключить именно злокачественное новообразование толстой кишки (NICE guidelines, 2005) [3]. Подавляющее большинство пациентов с РОК исходно имеют анемию легкой либо средней степени тяжести [4].

По данным большинства рандомизированных исследований, опубликованных в последние десятилетия, наличие анемии у пациентов с РОК является неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку выступает предиктором более агрессивного развития опухолевого процесса и достоверно повышает уровень послеоперационных осложнений и летальности [5]. Механизм этих нарушений в первую очередь связывают с нарушением транспорта кислорода в тканях, что ведет к нарушению тканевого дыхания, аэробного метаболизма, а следовательно, и процессов репарации в послеоперационный период. Так, по данным многих исследователей, сопутствующая железодефицитная анемия является значимым фактором риска развития одного из наиболее угрожающих жизни осложнений колоректальной хирургии — несостоятельности анастомоза [6].

Долгие годы остается открытым вопрос о целесообразности проведения периоперационных гемотрансфузий* для коррекции анемии у этой категории пациентов и о ее влиянии на непосредственные и отдаленные результаты лечения. По мнению некоторых авторов [7, 8], проведение гемотрансфузии дает возможность повысить кислородную емкость крови, предупреждая тем самым патологические состояния, являющиеся следствием тканевой и гемической гипоксии. Во многих клиниках стран СНГ гемотрансфузия пациентам с так называемой токсико-анемической клинической формой РОК все еще является стандартной практикой [9]. Однако результаты большинства современных работ, в которых изучается этот вопрос, указывают на неблагоприятные последствия периоперационных гемотрансфузий и их нецелесообразность ввиду более высокого риска ранних послеоперационных осложнений и ухудшения отдаленных результатов лечения. Аллогенная кровь и ее пре-

параты, наиболее часто используемые в трансфузиологической практике (эритроцитарная масса и свежезамороженная плазма), представляют собой комплекс генетически чужеродных тканей, белков и цитокинов, запускающих в организме реципиента процессы иммуносупрессии и других аутоагрессивных реакций, многие из которых все еще недостаточно изучены [10]. Таким образом, вопрос о влиянии периоперационных гемотрансфузий на результаты лечения РОК является актуальным, а мнения экспертов о целесообразности таковых мероприятий — противоречивыми. На сегодня роль и место трансфузии препаратов крови в процессе хирургического лечения РОК окончательно не определены и требуют более критического анализа.

Цель исследования — изучить влияние периоперационных гемотрансфузий на непосредственные результаты хирургического лечения больных РОК; оценить степень риска возникновения послеоперационных осложнений при наличии анемии различной степени тяжести.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения больных РОК, которым в период с ноября 2008 г. по май 2013 г. выполнены резекции ободочной кишки в клинике Национального института рака. Основную группу составили пациенты, которым хирургическое лечение РОК, осложненного хронической железодефицитной анемией, выполняли с применением мультимодальной программы быстрого восстановления, предусматривающей отказ от проведения периоперационных гемотрансфузий, независимо от степени тяжести анемии. Контрольную группу составили пациенты, которым хирургическое лечение РОК дополняли трансфузиями препаратов крови в случаях наличия анемии средней или тяжелой степени. Стадирование РОК проведено с поправкой на классификацию TNM (7-е издание, 2010). Классификация степени тяжести анемии проведена в соответствии с критериями ВОЗ 2011 г. (табл. 1). Исследованы непосредственные результаты хирургического лечения (уровень послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности), их связь с проведением периоперационных гемотрансфузий, а также связь между степенью тяжести анемии и возникновением послеоперационных осложнений. Классификация послеоперационных осложнений проведена в соответствии со шкалой Clavien — Dindo. Зависимость непосредственных результатов хирургического лечения и степени риска развития послеопера-

ционных осложнений от проведения периоперационных гемотрансфузий оценивали с помощью статистических методов (χ^2 -тест, оценка относительного риска — ОР).

Таблица 1. Классификация степени тяжести анемии в соответствии с критериями ВОЗ, 2011 г.

Категория пациентов	Нормальный уровень гемоглобина и гематокрита	Степень анемии		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
Мужчины в возрасте ≥ 15 лет	≥ 130 г/л	110–129 г/л	109–80 г/л	≤ 80 г/л
	$\geq 38\%$	37–30%	29–26%	25–21%
Небеременные женщины ≥ 15 лет	≥ 120 г/л	110–119 г/л	109–80 г/л	≤ 80 г/л
	$\geq 38\%$	37–30%	29–26%	25–21%

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено хирургическое лечение 280 больных РОК. Из них анемия средней и тяжелой степени выявлена в 57% случаях. Лечение по программе быстрого восстановления выполнено у 115 пациентов, по стандартной программе — у 165. Распределение всех больных в зависимости от степени тяжести анемии представлено в табл. 2.

Таблица 2. Распределение пациентов по степени тяжести анемии

Степень тяжести анемии (ВОЗ)	Программа быстрого восстановления (n=115)	Стандартная программа (n=165)
Нет анемии	11 (10%)	31 (18%)
	Гемоглобин – 141,8 \pm 3,2 г/л	Гемоглобин – 143 \pm 2,3 г/л
	Гематокрит – 38,2 \pm 3%	Гематокрит – 37,4 \pm 4,4%
Легкая	31 (26%)	48 (29%)
	Гемоглобин – 118 \pm 2 г/л	Гемоглобин – 115 \pm 1,2 г/л
	Гематокрит – 34 \pm 2%	Гематокрит – 32 \pm 2,9%
Средняя	49 (43%)	52 (32%)
	Гемоглобин – 93,7 \pm 1,4 г/л	Гемоглобин – 94,6 \pm 1,1 г/л
	Гематокрит – 29,6 \pm 0,5%	Гематокрит – 30,3 \pm 0,7%
Тяжелая	24 (21%)	34 (21%)
	Гемоглобин – 68,3 \pm 2 г/л	Гемоглобин – 67,4 \pm 2,1 г/л
	Гематокрит – 24,3 \pm 0,8%	Гематокрит – 27,8 \pm 1,8%

Результаты хирургического лечения проанализированы у больных с анемией тяжелой и средней степени тяжести: в основную группу включены 73 (26%) пациента, которым хирургическое лечение РОК проводили по программе быстрого восстановления; контрольную группу составили 86 (31%) пациентов, которым лечение по аналогичным показаниям проводили по стандартной методике с применением периоперационных ге-

*Здесь и далее под термином «периоперационные гемотрансфузии» рассматривается инфузия свежезамороженной плазмы и/или эритроцитарной массы в период 30 сут до и 30 сут после операции.

мотрансфузий. Общая характеристика исследуемых групп больных представлена в табл. 3. Различий в характеристике больных в группах не выявлено.

Характеристика больных в зависимости от локализации опухоли приведена в табл. 4.

При изучении распределения пациентов в зависимости от стадии заболевания установлено: в основной группе преобладала IIВ стадия ($p=0,026$); в контрольной группе диагностировано достоверно больше пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов — 14 (18%) и 22 (26%) соответственно ($p<0,05$). В контрольной группе отмечено достоверно большее количество пациентов с высокодифференцированными формами аденокарцином — 5 и 21% ($p<0,05$), в основной группе — низкодифференцированными формами (28 и 15% соответственно). Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания и гистологического типа опухолей представлено в табл. 5.

Структура оперативных вмешательств

С учетом локализации первичной опухоли в структуре оперативных вмешательств как в основной, так и контрольной группе преобладали правосторонние гемиколэктомии (табл. 6). Резекций сигмовидной кишки и поперечной ободочной кишки в контрольной группе выполнено достоверно больше, чем в основной. Статистически значимых различий по количеству комбинированных, радикальных и паллиативных оперативных вмешательств между группами не получено.

Периоперационные гемотрансфузии

Распределение пациентов основной и контрольной групп в зависимости от степени тяжести анемии представлено в табл. 7. Среди больных основной группы анемия средней степени тяжести выявлена в 49 (67%), тяжелой степени — в 24 (33%) случаях; в контрольной анемия средней степени тяжести — у 52 (61%) больных, тяжелой — у 34 (39%). Статистически значимых различий между частотой анемии как средней, так и тяжелой степени в группах не выявлено ($p=0,236$ и $0,172$ соответственно). Не получено значимых различий также и для средних уровней гемоглобина и гематокрита. В случаях анемии тяжелой степени уровень гемоглобина составил в основной и контрольной группе соответственно $68,3\pm 2$ и $67,4\pm 2,1$ г/л.

Во всех группах трансфузионную тактику определяли в зависимости от избранной программы хирургического лечения, а также от объема операции, исходных показателей гемограммы, осложнений основного заболевания и выраженности сопутствующей патологии. Пациентам основной группы периоперационную трансфузию препаратов

Таблица 3. Общая характеристика групп больных

Исследуемый параметр	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий
Всего больных, n	73	86	-
Распределение по полу			
Мужчин, n (%)	38 (53)	39 (45)	$p=0,265$
Женщин, n (%)	35 (47)	47 (55)	
Распределение по возрасту			
Средний возраст, лет	$61,6\pm 11,2$	$62,2\pm 8,4$	$p=0,654$
Распределение по индексу массы тела			
Индекс массы тела, кг/м ²	$26,2\pm 4,1$	$26,2\pm 4,3$	$p=0,522$

Таблица 4. Распределение пациентов основной и контрольной групп в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация опухоли	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Слепая кишка	21 (29)	22 (26)
Восходящая кишка	23 (32)	19 (22)
Правый изгиб ободочной кишки	9 (11)	16 (19)
Поперечная ободочная кишка	3 (4)	8 (9)
Левый изгиб ободочной кишки	7 (10)	3 (3)
Нисходящая ободочная кишка	7 (10)	6 (7)
Сигмовидная кишка	3 (4)	12 (14)
Всего	73 (100)	86 (100)

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от стадии и гистологического типа РОК

Стадия	pTNM (7 th ed.)	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)	Достоверность различий
AJCC				
I	T1–2N0M0	0	3 (3)	$p_{кр}=0,026$
IIA	T3N0M0	5 (6)	20 (23)	
IIВ	T4N0M0	39 (55)	28 (33)	
IIIA	T1–2N1M0	0	0	
IIВ	T3N1–2M0	0	10 (12)	$p_{кр}<0,001$
IIIC	T4N1–2M0	12 (18)	12 (14)	
IV	T1–4N0–2M1	17 (21)	13 (15)	
Степень дифференцировки опухоли				
Высокодифференцированная (G1)		4 (5)	18 (21)	$p_{кр}<0,001$
Умереннодифференцированная (G2)		45 (63)	47 (55)	
Низкодифференцированная (G3)		21 (28)	13 (15)	
Недифференцированная (G4)		3 (4)	8 (9)	

Таблица 6. Структура оперативных вмешательств в основной и контрольной группах, n (%)

Название операции	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=86)	Достоверность различий
Левосторонняя гемиколэктомия	12 (18)	9 (10)	-
Правосторонняя гемиколэктомия	57 (78)	59 (69)	-
Резекция поперечной ободочной кишки	1 (1,5)	6 (7)	$p<0,05$
Резекция сигмовидной кишки	3 (3,5)	11 (13)	$p<0,05$
Комбинированные операции	13 (17)	10 (12)	-
Радикальные операции	58 (79)	73 (85)	$p=0,655$
Паллиативные операции	15 (21)	13 (15)	

Таблица 7. Распределение пациентов основной и контрольной групп в зависимости от степени тяжести анемии

Степень тяжести анемии (ВОЗ)	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=86)
Средняя	49 (67%)	52 (61%)
	Гемоглобин — $93,7\pm 1,4$ г/л	Гемоглобин — $94,6\pm 1,1$ г/л
	Гематокрит — $29,6\pm 0,5\%$	Гематокрит — $30,3\pm 0,7\%$
Тяжелая	24 (33%)	34 (39%)
	Гемоглобин — $68,3\pm 2$ г/л	Гемоглобин — $67,4\pm 2,1$ г/л
	Гематокрит — $24,3\pm 0,8\%$	Гематокрит — $27,8\pm 1,8\%$

крови не проводили. В контрольной группе трансфузия эритроцитарной массы была выполнена 50 (59%) больным ($p<0,01$).

Послеоперационные осложнения и летальность

В структуре послеоперационных осложнений во всех группах преобладали

гноино-септические, тромбоземболические и геморрагические (табл. 8).

Осложнения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы регистрировали только в контрольной группе. Отмечено достоверно большее количество осложнений в контрольной группе (17 случаев; 21%) по сравнению

Таблица 8. Структура послеоперационных осложнений

Послеоперационные осложнения	Группа пациентов, n (%)		Достоверность различий
	Основная (n=73)	Контрольная (n=86)	
Гнойно-септические и инфекционные			
Абсцесс брюшной полости	3 (4)	0	-
Перфорация острой язвы тонкой кишки. Диффузный перитонит	1 (1)	0	-
Несостоятельность анастомоза	3 (4)	5 (8)	-
Инфицирование послеоперационной раны	0	3 (4)	-
Тромбоземболические и геморрагические			
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1)	0	-
Острый голенно-подколенный тромбоз	0	1 (1)	-
Острое кишечное кровотечение	0	1 (1)	-
Тромбоземболия легочной артерии	0	1 (1)	-
Со стороны сердечно-сосудистой системы			
Острый инфаркт миокарда	0	2 (2)	-
Острая сердечная недостаточность	0	1 (1)	-
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	1 (1)	-
Со стороны дыхательной системы			
Правосторонний плеврит	0	1 (1)	-
Послеоперационная госпитальная пневмония	0	1 (1)	-
Хирургические осложнения, при которых необходимо выполнение релапаротомии	4 (5)	6 (7)	p=0,761
Всего послеоперационных осложнений	8 (10)	17 (21)	p<0,05
Послеоперационная летальность	0	4 (4,7)	p<0,05
Классификация послеоперационных осложнений по Clavien — Dindo			
Класс осложнений			
I	-	-	-
II	4 (5)	4 (5)	p=2,86
III	4 (5)	6 (7)	p=0,574
IV	0	7 (8)	p<0,05
V	0	4 (5)	p<0,05

4

с основной (8 случаев; 10%) ($p<0,05$). Количество хирургических осложнений, при которых необходимо выполнение релапаротомии, в обеих группах было сравнимо — 4 (5%) и 6 (7%), различия недостоверны ($p=0,761$). Послеоперационная летальность достоверно выше в контрольной группе — 0 и 4,7% соответственно для основной и контрольной группы ($p<0,05$). Причиной смерти пациентов являлись острый инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии. При распределении послеоперационных осложнений в соответствии с классификацией Clavien — Dindo в контрольной группе отмечено достоверно большее количество осложнений, при которых требуется интенсивное лечение в условиях отделения анестезиологии и реанимации, — 7 (8%) и 0 (0%) соответственно ($p<0,05$).

Влияние периоперационных гемотрансфузий и степени тяжести анемии на непосредственные результаты хирургического лечения оценено методом χ^2 -тест. Влияние периоперационных гемотрансфузий на развитие послеоперационных осложнений было статистически достоверным ($p<0,05$). ОР при 95% доверительном интервале (ДИ) составил 1,42 (1,03–2,01), что является значитель-

ным уровнем. Распределение уровня послеоперационных осложнений у пациентов контрольной группы, которым выполняли трансфузию эритроцитарной массы, представлено в табл. 9.

Таблица 9. Связь периоперационных трансфузий эритроцитарной массы и осложнений в контрольной группе

Трансфузия эритроцитарной массы	Послеоперационные осложнения, n (%)	
	Наличие осложнений	Отсутствие осложнений
Проводилась	37 (43)	13 (16)
Не проводилась	32 (37)	4 (5)

При анализе результатов лечения выявлено, что послеоперационные осложнения возникли у 13 (15%) пациентов, которым были выполнены периоперационные трансфузии эритроцитарной массы.

Таким образом установлено, что проведение периоперационных гемотрансфузий в контрольной группе достоверно повышает частоту развития послеоперационных осложнений. При оценке влияния периоперационных гемотрансфузий на послеоперационную летальность в контрольной группе статистически значимых различий не выявлено ($p=0,223$).

Так, среди пациентов, которым выполнялись гемотрансфузии, летальный исход наступил в 1 (1%) случае, а среди тех, которым не выполнялись, — в 3 (3,7%) ($p>0,05$).

Среди пациентов основной группы тяжелая анемия на момент начала лечения присутствовала у 27 (34%), из них в 3 (4%) случаях имели место послеоперационные осложнения. Анемия средней степени тяжести зафиксирована у 53 (66%) больных, из них осложнения возникли у 5 (6,25%). Связь между наличием тяжелой анемии и риском развития послеоперационных осложнений в основной группе оказалась недостоверной (ОР 1,125; 95% ДИ 0,43–2,9; $p=0,812$). В контрольной группе тяжелая анемия выявлена у 34 (40%) больных, средней степени тяжести — у 52 (60%), а послеоперационные осложнения возникли соответственно у 9 (10%) и 7 (8%). В контрольной группе также отсутствовала статистически значимая связь между наличием сопутствующей анемии тяжелой степени и повышенным риском развития послеоперационных осложнений (ОР 1,66; 95% ДИ 0,96–2,86; $p=0,113$) (табл. 10, 11). Следовательно, ни в основной, ни в контрольной группе достоверной связи между наличием у пациентов анемии тяжелой степени и развитием послеоперационных осложнений не выявлено. Такие же результаты получены для показателей летальности среди пациентов контрольной группы.

Таблица 10. Влияние наличия анемии тяжелой степени на развитие послеоперационных осложнений в основной группе

Послеоперационные осложнения	Анемия тяжелой степени, n (%)	
	Наличие	Отсутствие
Наличие	3 (4)	5 (6)
Отсутствие	24 (30)	48 (60)

Таблица 11. Влияние наличия анемии тяжелой степени на развитие послеоперационных осложнений в контрольной группе

Послеоперационные осложнения	Анемия тяжелой степени, n (%)	
	Наличие	Отсутствие
Наличие	9 (10)	7 (8)
Отсутствие	23 (27)	45 (55)

ОБСУЖДЕНИЕ

Хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия является достаточно частым осложнением РОК и встречается в 30–74,7% случаев [11]. Поскольку выполнение радикальной операции является золотым стандартом лечения пациентов с данной патологией, наличие и степень тяжести анемии должны приниматься во внимание на всех его этапах. На сегодня роль и место периоперационных гемотрансфузий при лечении пациентов с РОК, осложненным анемией,

является противоречивым и все еще нерешенным вопросом [12, 13].

Впервые интерес к влиянию гемотрансфузий на результаты лечения пациентов онкологического профиля возник более 40 лет назад, когда Opelz и соавторы впервые опубликовали сообщение о положительном дозозависимом влиянии гемотрансфузии на приживаемость трансплантата после пересадки почки [14]. При дальнейших лабораторных исследованиях продемонстрировано, что переливание цельной крови имеет выраженные иммуносупрессивные свойства. Теорию о влиянии трансфузии цельной крови на опухолевое прогрессирование впервые сформулировал Gantt и соавторы в 1981 г.: «...опухолевые антигены во многом подобны антигенам гистосовместимости. Иммуносупрессия у больных со злокачественными опухолями, которым переливали цельную кровь, скорее всего не избирательна по отношению к этим антигенам, что и способствует росту злокачественной опухоли» [15]. Столь инновационная и малообъяснимая теория послужила предпосылкой к целой серии исследований, направленных на ее подтверждение либо опровержение. За последние 30 лет лишь немногие авторские коллективы сообщали об отсутствии связи между проведением периоперационных гемотрансфузий и снижением уровня общей 5-летней и безрецидивной выживаемости, среди которых крупное исследование, проведенное на базе клиники Мейо [16].

Крупнейший метаанализ рандомизированных исследований, посвященных изучению влияния гемотрансфузий на отдаленные результаты лечения колоректального рака, впервые опубликован А. Amato и соавторами в 1998 г. [17]. Изучены результаты 32 исследований, из них 9 — проспективных рандомизированных, в которые был включен 11 071 пациент. В 20 исследованиях подтверждена отрицательная роль периоперационных гемотрансфузий, в 11, по данным мультивариантного анализа, периоперационные гемотрансфузии были признаны неблагоприятным прогностическим фактором, зависимым лишь от дозы перелитых компонентов крови (ОР — 1,68; 95% ДИ 1,54–1,83). Однако в связи с тем, что в большинстве исследований не применяли стратификацию пациентов по стадии заболевания, локализации, объему операции, а также то, что по большей части они были неконтролируемыми и носили ретроспективный характер, авторы публикации указали в выводах о необходимости проведения дополнительных исследований для подтверждения причинно-следственной связи между проводимыми гемотрансфузиями и неудовлетворительными результатами лечения. Следующий метаанализ эти авторы опубликовали в 2006 г. [18]. Кроме рассмотренных ранее работ, дополнительно были включены 36 проспективных

рандомизированных исследований, опубликованных в «The Cochrane Database», лишенные упомянутых выше методологических погрешностей, в которых приняли участие 12 127 пациентов. Во всех работах подтверждалось негативное влияние периоперационных гемотрансфузий на общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость с общим уровнем ОР 1,42 при 95% ДИ 1,2–1,67. В 22 работах был использован мультивариантный анализ. В 14 исследованиях периоперационная трансфузия препаратов крови была признана независимым фактором неблагоприятного прогноза. Все авторы указывают на отрицательное влияние гемотрансфузий, независимо от сроков введения, дозы и вида препарата крови.

Влияние гемотрансфузии на непосредственные результаты хирургического лечения РОК представляет менее изученную проблему, все еще открытую для дискуссии. Публикации последних лет [19, 20] указывают как на связь между трансфузией препаратов крови и повышением уровня послеоперационных осложнений и летальности, так и на значительное повышение риска неблагоприятных последствий операции у пациентов с анемией различной степени тяжести [21–23].

А. Bernard и соавторы [24] включили в свое исследование 125 233 пациента, которым были выполнены хирургические вмешательства общехирургического профиля по Национальной программе улучшения качества оказания медицинской помощи США. Отмечено, что интраоперационная трансфузия 1 дозы эритроцитарной массы достоверно ($p < 0,05$) повышает уровень послеоперационной летальности и сердечно-легочных осложнений, а трансфузия ≥ 2 доз достоверно ($p < 0,05$) повышает риск развития гнойно-септических осложнений. Также установлено, что интраоперационная гемотрансфузия наравне с длительностью операции и типом оперативного вмешательства является независимым фактором риска повышения частоты послеоперационных осложнений и летальности. Аналогичные данные получены V. Ferraris и соавторами [19]. М. Koch и соавторы продемонстрировали достоверную связь между периоперационными гемотрансфузиями и повышением уровня послеоперационных осложнений у пациентов, которым выполнялись различного вида резекции ободочной кишки по поводу рака [20]. В заключении автор указывает: «...следует избегать проведения периоперационных гемотрансфузий такой категории пациентов во всех случаях, когда это возможно».

Заслуживает внимания работа R. Ghinea и соавторов 2013 г. [25], посвященная влиянию периоперационных гемотрансфузий на отдаленные результаты лечения колоректального рака у больных, у которых выполнены лапароскопические оперативные вмешательства. Авторы делают акцент на том, что их работа является

первым проспективным рандомизированным исследованием такого плана. Общая 5-летняя выживаемость оказалась достоверно ниже в группе пациентов, у которых проводили периоперационные гемотрансфузии, что не отмечено для общей безрецидивной выживаемости. В выводах исследователи подчеркивают, что снижение уровня общей выживаемости в группе пациентов, у которых выполняли гемотрансфузии, связано с наличием таких исходно неблагоприятных факторов, как более распространенная стадия заболевания, выраженность сопутствующей патологии и преклонный возраст пациентов. Причинно-следственную связь между трансфузией препаратов крови и ухудшением непосредственных результатов лечения авторы категорически отрицают.

В проведенном нами исследовании прослеживается четкая и достоверная корреляция между выполнением периоперационных гемотрансфузий и увеличением количества послеоперационных осложнений, что вполне соответствует мировым данным. Распределение больных в основной и контрольной группе в зависимости от степени тяжести анемии было сопоставимым — 66 и 60% со средней степенью, 34 и 40% — с тяжелой ($p = 0,236$ и $p = 0,172$ соответственно). Средний уровень гемоглобина и гематокрита в группах также не имел значимых различий. Наличие у пациентов основной и контрольной групп анемии тяжелой степени не выступило фактором риска развития послеоперационных осложнений ($p = 0,812$ и $p = 0,113$; ОР 1,125 (ДИ 0,43–2,9) и ОР 1,66 (ДИ 0,96–2,86)). Количество послеоперационных осложнений в контрольной группе оказалось достоверно большим, чем в основной ($p < 0,05$). При распределении осложнений по классификации Clavien — Dindo осложнений IV класса отмечено достоверно больше в контрольной группе ($p < 0,05$). Послеоперационная летальность была достоверно выше в контрольной группе — 0 и 4,7% ($p < 0,05$). Среди пациентов контрольной группы отмечена корреляция между развитием послеоперационных осложнений и проведением периоперационных гемотрансфузий ($p < 0,05$; ОР 1,42; ДИ 1,03–2,01). Статистически достоверной связи между наличием анемии тяжелой степени, проведением периоперационных гемотрансфузий и уровнем послеоперационной летальности в контрольной группе не выявлено.

Вызывает интерес публикация W.S. Beattie и соавторов [21], в которой исследователи демонстрируют пятикратное увеличение количества ранних послеоперационных осложнений у пациентов, у которых выполнены различного рода общехирургические оперативные вмешательства, по сравнению с такими же пациентами, у которых на момент начала лечения анемии не отмечено. В аналогичном по дизайну исследовании К.М. Musallam

и соавторы [26], анализируя результаты хирургического лечения 227 425 пациентов, указывают, что наличие у пациента анемии (гемоглобин <130 г/л и гематокрит <36% — см. табл. 1), вне зависимости от степени тяжести, является независимым неблагоприятным прогностическим фактором повышения уровня послеоперационной летальности (0,78% — безанемии и 4,61% — с анемией) и послеоперационных осложнений (5,33 и 15,67% соответственно). Аналогичные результаты получены и для пациентов, оперированных по поводу колоректального рака.

S. Leichte и соавторы [27], проанализировав результаты хирургического лечения 23 348 пациентов, оперированных по поводу колоректального рака лапароскопически либо открытым способом, пришли к заключению, что наличие у пациента анемии любой степени тяжести является независимым неблагоприятным фактором, а также выступает предиктором более длительного срока госпитализации.

Чрезвычайно интересным и нерешенным вопросом является патогенетический механизм влияния препаратов аллогенной крови на организм пациентов, у которых выполнены хирургические вмешательства по поводу РОК.

По данным исследователей, любое хирургическое вмешательство, в том числе и по поводу РОК, запускает целый каскад стрессорных реакций, характеризующихся, в первую очередь, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [22, 23]. Клинико-лабораторные проявления такого дисбаланса сегодня известны как синдром системной воспалительной реакции (ССВР). Учитывая тяжелые метаболические нарушения, присутствующие у 30–60% пациентов с РОК, возрастные особенности, объем необходимых оперативных вмешательств и наличие у большинства из них хронической анемии, нетрудно предположить, что персистенция ССВР у таких больных будет иметь не только неблагоприятные, а зачастую и фатальные последствия [28]. Главным провоспалительным цитокином относятся фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкины 1 и 6 (IL-1, -6), к противовоспалительным — IL-4, -6 и -10, причем в зависимости от концентрации IL-6 может быть медиатором как про-, так и противовоспалительных реакций. Существует достаточно данных, подтверждающих потенцирование иммуносупрессии и ССВР у пациентов, которым проводилась трансфузия цельной крови, причем основными эффекторами этих реакций выступали клетки «белого роста» крови — CD4+ и CD8+-лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги и натуральные киллеры.

На сегодня опубликована лишь небольшая серия работ, изучающих влияние трансфузии свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы на непосредственные и отдаленные результаты хирур-

гического лечения как первичного, так и метастатического РОК, однако во всех выводах подчеркивается их неблагоприятное влияние [28–30]. Заслуживает внимания работа L. Ribeiro и соавторов [10], результаты которой указывают на выраженную корреляцию между титрами провоспалительных цитокинов и дозой эритроцитарной массы, перелитой пациентам, которым проводилось хирургическое лечение РОК. Со дня операции до четвертого послеоперационного дня у всех больных после трансфузии эритроцитарной массы отмечали достоверное повышение концентрации IL-6 и -10, а также CD8+-лимфоцитов (Т-супрессоры) на фоне снижения концентрации CD4+-лимфоцитов (Т-хелперы) и С-реактивного белка ($p < 0,05$). Авторы отмечают, что трансфузия эритроцитарной массы достоверно влияет на активность ССВР, потенцируя его состоянием индуцированной иммуносупрессии. Ценным является вывод о том, что фракционирование кровилобого качества, разделение ее на плазму и эритроцитарную массу не дает возможность отделить ее от огромного множества цитокинов и других биологически активных молекул, оказывающих потенциально неблагоприятное влияние на организм реципиента. Следует отметить, что отсутствие информации о сроках хранения препаратов крови и исходном иммунологическом статусе пациентов сами авторы расценивают как методологическую погрешность своего исследования.

Рассмотренные выше положения дают возможность утверждать, что анемия у пациентов с РОК является независимым фактором неблагоприятного прогноза хирургического лечения, а периперационные гемотрансфузии, применяемые с целью коррекции анемии, ведут к повышению частоты послеоперационных осложнений и летальности и к достоверному ухудшению отдаленных результатов лечения. Разрешение сложившейся ситуации возможно только в случае определения «безопасного, толерантного» уровня гемоглобина, который позволит отказаться от неоправданных гемотрансфузий без угрозы для здоровья пациента. Довольно однозначный ответ на этот вопрос получен в проспективном рандомизированном исследовании «Инициативы по редукции гемотрансфузий» («Transfusion Reduction Initiatives») J. Froman и соавторов [31]. Авторы демонстрируют, что при уровне гемоглобина 80–73 г/л (анемия тяжелой степени по ВОЗ — см. табл. 1) частота послеоперационных осложнений и летальность оказались одинаковыми в группах больных, которым выполнялись и не выполнялись периперационные гемотрансфузии. Отдаленные результаты (общая и безрецидивная 4-летняя выживаемость) оказались достоверно выше в группе больных, которым гемотрансфузий не проводили. В результатах авторы статьи указывают именно на уровень гемо-

глобина 73 г/л как на «безопасный», однако в выводах оговаривают: «...безопасный уровень гемоглобина должен быть определен индивидуально для каждого пациента, но наш опыт указывает на возможность отказа от гемотрансфузий для пациентов с еще более низким уровнем гемоглобина». По данным выполненной нами работы, средний уровень гемоглобина в группе пациентов, у которых на фоне тяжелой анемии периперационные гемотрансфузии не применяли, составил $68,3 \pm 2,0$ г/л, а в контрольной (проводились гемотрансфузии) — $67,4 \pm 2,1$ г/л.

Несмотря на малочисленность работ, освещающих рассматриваемую проблему, полученные результаты подтверждают позицию клинической практики, согласно которой сопутствующая анемия любой степени тяжести у пациентов, которым предстоит хирургическое лечение РОК, не является показанием к трансфузии любых препаратов крови.

Выводы

Наличие у пациентов с РОК анемии тяжелой степени не является значимым фактором риска повышения частоты послеоперационных осложнений. Проведение периперационных трансфузий препаратов крови с целью коррекции сопутствующей анемии средней и тяжелой степени при РОК достоверно повышает частоту развития послеоперационных осложнений, в особенности гнойно-септических, тромбозмических и кардиопульмональных. Целесообразно ограничить и индивидуализировать показания к выполнению периперационных гемотрансфузий у больных РОК, осложненным анемией.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. та ін. (2013) Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 14, 120 с.
2. Curless R., French J., Williams G.V., James O.F. (1994) Comparison of gastrointestinal symptoms in colorectal carcinoma patients and community controls with respect to age. *Gut*, 35(9): 1267–1270.
3. Schurer W., Kanavos P. (2010) Colorectal cancer management in the United Kingdom: current practice and challenges. *Eur. J. Health Econ.*, 10(1): 85–90.
4. Hamilton W., Lancashire R., Sharp D. et al. (2008) The importance of anaemia in diagnosing colorectal cancer: a case-control study using electronic primary care records. *Br. J. Cancer*, 98(2): 323–327.
5. Gonzalez-Hermoso F., Perez-Palma J., Marchena-Gomez J. et al. (2006) Can early diagnosis of symptomatic colorectal cancer improve the prognosis? *World J. Surg.*, 28(7): 716–720.
6. Zaharie F., Mocan L., Tomuş C. et al. (2012) Risk factors for anastomotic leakage following colorectal resection for cancer. *Chirurgia (Bucur)*, 107(1): 27–32.
7. Graham C.A., Parke T.R.J. (2005) Critical care in the emergency department: shock and circulatory support. *Emerg. Med. J.*, 22: 17–21.
8. Козлова Т.В., Хижняк А.А. (2007) Выбор инфузионной терапии у больных с кровотечениями. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*, 2(д): 49–51.
9. Бойко В.В., Белозоров І.В., Козлова Т.В. та ін. (2009) Інфузійна терапія у хворих на колоректальний рак, що ускладнений кровотечею. *Експериментальна і клінічна медицина*, 3: 17–23.
10. Ydy L.R.A., Shessarenko N., de Aguiar-Nascimento J.E. (2007) Effect of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response after colorectal cancer resection. *World J. Surg.*, 31: 2044–2051.

11. Edna T.H., Karlsen V., Jullumstrø E., Lydersen S. (2012) Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepatology*, 59(11): 713–716.
12. Taniguchi T., Koido Y., Aiboshi J. et al. (1999) Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.*, 27: 1262–1264.
13. Hoch R.C., Rodriguez R., Manning T. et al. (1993) Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit. Care Med.*, 21: 839–845.
14. Горобец А.С., Будейнок Ю.В., Николаева Е.В. (2011) Риск переливания крови онкологическим больным. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*, 165(5): 36–40.
15. Gantt C.L. (1981) Red blood cell for cancer patients. *Lancet*, 2: 363.
16. Donohue J.H., Williams S., Cha S. et al. (1995) Perioperative Blood Transfusions Do Not Affect Disease Recurrence of Patients Undergoing Curative Resection of Colorectal Carcinoma: A Mayo/North Central Cancer Treatment Group Study. *J. Clin. Oncol.*, 13: 1671–1678.
17. Amato A.C., Pescatori M. (1998) Effect of perioperative blood transfusions on recurrence of colorectal cancer: Meta-analysis stratified on risk factors. *Dis. Colon. Rectum*, 41: 570–585.
18. Amato A., Pescatori M. (2006) Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: 5033.
19. Ferraris V.A., Davenport D.L., Saha S.P. et al. (2012) Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch. Surg.*, 147: 49–55.
20. Koch M., Antolovic D., Reissfelder C. et al. (2011) Leucocyte-depleted blood transfusion is an independent predictor of surgical morbidity in patients undergoing elective colon cancer surgery—a single-center analysis of 531 patients. *Ann. Surg. Oncol.*, 18: 1404–1411.
21. Beattie W.S., Karkouti K., Wijesundera D.N. et al. (2009) Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology*, 110: 574–581.
22. Donnelly T.J., Meade P.J., Jagels M. et al. (1994) Cytokine, complement, and endotoxin profiles associated with the development of the adult respiratory distress syndrome after severe injury. *Crit. Care Med.*, 22: 768–776.
23. Taniguchi T., Koido Y., Aiboshi J. et al. (1999) Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.*, 27: 1262–1264.
24. Bernard A.C., Davenport D.L., Chang P.K. et al. (2009) Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *J. Am. Coll. Surg.*, 208: 931–937.
25. Ghinea R., Greenberg R., White I. et al. (2013) Perioperative blood transfusion in cancer patients undergoing laparoscopic colorectal resection: risk factors and impact on survival. *Tech Coloproctol.*, 17: 549–554.
26. Musallam K.M., Tamim H.M., Richards T. et al. (2011) Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*, 378: 1396–1407.
27. Leichter S.W., Mouawad N.J., Lampman R. et al. (2011) Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes? *J. Am. Coll. Surg.*, 212: 187–194.
28. Jensen L.S., Andersen A.J., Christiansen P.M. et al. (1992) Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br. J. Surg.*, 79: 513–516.
29. Shiba H., Ishida Y., Haruki K. et al. (2013) Negative impact of fresh-frozen plasma transfusion on prognosis after hepatic resection for liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res.*, 33(6): 2723–2728.
30. Haruki K., Shiba H., Fujiwara Y. et al. (2013) Negative impact of surgical site infection on long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Anticancer Res.*, 33(4): 1697–1703.
31. Froman J.P., Mathias M.A., Kallies K.J. et al. (2012) The impact of an integrated transfusion reduction initiative in patients undergoing resection for colorectal cancer. *Am. J. Surg.*, 204: 944–951.

Вплив періопераційних гемотрансфузій на безпосередні результати хірургічного лікування раку ободової кишки

I.B. Shepotin, O.O. Kolesnik, A.V. Lukashenko, D.E. Mahmudov, V.V. Priymak, A.P. Beznosenko, S.V. Ushakov

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Вплив супутньої анемії та періопераційних гемотрансфузій на безпосередні результати хірургічного лікування хворих на рак ободової кишки (РОК) залишається актуальним та дискусійним питанням. Метою дослідження було визначення впливу супутньої анемії і проведення періопераційних гемотрансфузій на безпосередні результати хірургічного лікування РОК. У дослідження включено пацієнтів з анемією середнього і важкого ступеня, яким проводили хірургічне лікування РОК. Пацієнти основної групи одержали лікування за програмою швидкого відновлення, що передбачає відмову від виконання періопераційних гемотрансфузій. Пацієнтам контрольної групи за тими самими показаннями проводили інфузію препаратів крові. Вивчено ступені тяжкості анемії, трансфузіологічний статус та їх вплив на безпосередні результати лікування. У дослідження включено 280 пацієнтів; 159 — з анемією середнього і важкого ступеня, з них 73 включено до основної, а 86 — до контрольної групи. Значних міжгрупових відмінностей залежно від віку, статі, індексу маси тіла, локалізації пухлини, стадії захворювання та обсягу виконаних операцій не відзначали. В основній групі в 49 (67%) пацієнтів розвинулася анемія середнього ступеня, у 24 (33%) — важкого. У контрольній групі — у 52 (61%) і 34 (39%) відповідно ($p=0,236$ і $p=0,172$). Періопераційні гемотрансфузії виконано у 50 (59%) пацієнтів основної групи ($p<0,01$). Післяопераційних ускладнень у контрольній групі виявлено достовірно більше, ніж в основній, — 17 (21%) і 8 (10%) відповідно ($p<0,05$). Післяопераційна летальність також виявилася вищою в контрольній групі — 4,7 і 0% відповідно ($p<0,05$). Відносний ризик розвитку післяопераційних ускладнень у хворих з анемією важкого ступеня виявився незначним в обох групах — 0,43 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,1–2,9; $p=0,812$) в основній групі та 0,96 (95% ДІ 1,66–2,86; $p=0,113$) у контрольній. Проведення періопераційних гемотрансфузій виявилася несприятливим прогностичним фактором: серед пацієнтів, яким вони були виконані, у 37 (43%) виникли післяопераційні ускладнення ($p<0,05$). Відносний ризик при 95% ДІ становив 1,42 (1,03–2,01). Таким чином, супутня анемія середнього і важкого ступеня у пацієнтів, яким показано хірургічне лікування РОК, стала незначним фактором розвитку післяопераційних ускладнень, у той час як проведення періопераційних гемотрансфузій достовірно впливає на розвиток післяопераційних ускладнень і підвищує рівень післяопераційної летальності.

Ключові слова: рак ободової кишки, періопераційні гемотрансфузії, анемія.

The impact of perioperative hemotransfusions on short-term outcomes after surgical treatment of colon cancer

I.B. Shepotin, O.O. Kolesnik, A.V. Lukashenko, D.E. Mahmudov, V.V. Priymak, A.P. Beznosenko, S.V. Ushakov

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Perioperative hemotransfusions (PHT) and concurrent anaemia in colon cancer (CC) patients are still a matter of debate regarding short-term treatment results. The aim of this study is to access the impact of anaemia and PHT on short-term outcomes after surgery for CC. Patients with CC, with mild and severe anaemia undergoing curative surgery were included. Study group (SG) were treated within an enhanced recovery program, determining no PHT. Control group (CG) were administered with red blood cells (RBCs) transfusion. Degree of anaemia, hemotransfusion status and their impact on postoperative outcomes were assessed. A total of 280 patients were included; 159 — with mild or severe anaemia, of them 73 SG patients had no PHT and 86 CG patients required RBCs transfusions. No significant difference between age, gender, body mass index, tumor site, stage and extent of surgery were observed. In SG 49 (67%) of patients had mild and 24 (33%) — severe anaemia. In CG — 52 (61%) and 34 (39%) ($p=0,236$ and $0,172$). Fifty (59%) CG patients received RBCs transfusion ($p<0,01$). Postoperative morbidity was higher in CG — 17 (21%) and 8 (10%) ($p<0,05$). Postoperative mortality was higher in CG — 4,7% and 0 ($p<0,05$). Overall risk (OR) of postoperative complications in patients with severe anaemia was insignificant in both groups — OR = 0,43 (95% CI = 1,125–2,9) with $p=0,812$ for SG and OR = 0,96 (95% CI = 1,66–2,86) with $p=0,113$ for CG. PHT was a significant factor of poor postoperative outcome. Among transfused patients 37 (43%) developed complications ($p<0,05$). OR and 95% CI were 1,42 (1,03–2,01). Concurrent anaemia in CC patients presented as an invalid risk factor for developing poor short-term results after surgery. PHT significantly increase rates of postoperative morbidity and mortality, influencing the OR.

Key words: colorectal cancer, perioperative hemotransfusions, anaemia.